

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. März 2004 (18.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/022102 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/7088,  
31/711, 31/192, 31/4035, A61P 29/00, 29/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/002901

(22) Internationales Anmeldedatum:  
2. September 2003 (02.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 40 418.6 2. September 2002 (02.09.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): AVONTEC GMBH [DE/DE]; Humboldtallee  
23, 37073 Göttingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HECKER, Markus  
[DE/DE]; Henri-Dunant-Strasse 44d, 37075 Göttingen  
(DE). WAGNER, Andreas, H. [DE/DE]; Stellwanne 11,  
37083 Göttingen (DE).

(74) Anwälte: BETTENHAUSEN, Berthold usw.; Dehmel  
& Bettenhausen, Herzogspitalstrasse 11, 80331 München  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 13. Mai 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION WITH NON-STEROIDAL ANTIPHLOGISTIC AGENTS AND NUCLEIC  
ACIDS FOR THE INTERNALIZATION OF NUCLEIC ACIDS INTO EUKARYOTIC CELLS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG MIT NICHTSTEROIDALEN ANTIPHLOGISTIKA UND NUK-  
LEINSÄUREN ZUR EINSCHLEUSUNG VON NUKLEINSÄUREN IN EUKARYOTISCHEN ZELLEN

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical formulation for the internalization of nucleic acids into eucaryotic cells,  
characterized in that the formulation has a pH value of 6.0 - pH 7.4, and/or an anion concentration of 5 - 100 mmol/l and/or a  
concentration of 10 - 500 µmol/l of nonsteroidal antiphlogistic agents.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung zur Einschleusung von Nuklein-  
säuren in eukaryotische Zellen, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung einen pH-Wert im Bereich von pH 6,0 bis pH 7,4,  
und/oder eine Anionen-Konzentration im Bereich von 5 bis 100 mmol/l und/oder nichtsteroidale Antiphlogistika mit einer Konzen-  
tration im Bereich von 10 bis 500 µmol/l aufweist.

WO 2004/022102 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 02901

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/7088 A61K31/711 A61K31/192 A61K31/4035 A61P29/00  
A61P29/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAN SORGE A A ET AL: "Specificity of Flurbiprofen and Enantiomers for Inhibition of Prostaglandin Synthesis in Bovine Iris/Ciliary Body - Relationship between inhibition of thromboxane production and the plasma unbound concentration of S(+)-ibuprofen" PROSTAGLANDINS AND OTHER LIPID MEDIATORS, BUTTERWORTH, STONEHAM, MA, US, vol. 55, no. 2-3, 1 February 1998 (1998-02-01), pages 169-177, XP004119455 ISSN: 0090-6980 page 171, paragraph 4 figure 1 --- -/--	1,6-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 2004

Date of mailing of the international search report

11/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/D/02901

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 613 505 A (HASHIMOTO YOSHINOBU ET AL) 23 September 1986 (1986-09-23) example 8 claims 1,9 ---	1-3
X	DE 199 12 436 A (MERCKLE GMBH) 21 September 2000 (2000-09-21) claims 4,5 ---	1,6
X	WO 02 061037 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE ;DRAGHIA-AKLI RUXANDRA (US); SCHWARTZ ROBE) 8 August 2002 (2002-08-08) paragraph '0189! ---	10
A	WO 00 76554 A (MANOHARAN MUTHIAH ;ISIS PHARMACEUTICALS INC (US)) 21 December 2000 (2000-12-21) claims 1,6,13 page 17, line 11 ---	10
A	WO 01 88159 A (EURO CELTIQUE SA ;BURCH RONALD MARTIN (US); KALADAS PAUL (US); SOL) 22 November 2001 (2001-11-22) page 35, line 1 - line 4 ---	10
A	US 6 323 029 B1 (BUTLER MADELINE M ET AL) 27 November 2001 (2001-11-27) column 22, line 38 - line 51 -----	10

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE/02901

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4613505	A	23-09-1986	JP 1750596 C	08-04-1993
			JP 4037801 B	22-06-1992
			JP 60001122 A	07-01-1985
			DE 3475165 D1	22-12-1988
			EP 0129435 A2	27-12-1984
DE 19912436	A	21-09-2000	DE 19912436 A1	21-09-2000
			AU 4106000 A	09-10-2000
			WO 0056325 A2	28-09-2000
WO 02061037	A	08-08-2002	CA 2430921 A1	08-08-2002
			EP 1364004 A2	26-11-2003
			WO 02061037 A2	08-08-2002
			US 2003074679 A1	17-04-2003
WO 0076554	A	21-12-2000	US 6656730 B1	02-12-2003
			AU 763518 B2	24-07-2003
			AU 5333900 A	02-01-2001
			CA 2378745 A1	21-12-2000
			EP 1185305 A1	13-03-2002
			JP 2003501487 T	14-01-2003
			WO 0076554 A1	21-12-2000
WO 0188159	A	22-11-2001	AU 6162801 A	26-11-2001
			WO 0188159 A2	22-11-2001
US 6323029	B1	27-11-2001	AU 2941501 A	31-07-2001
			CA 2396697 A1	26-07-2001
			EP 1248633 A1	16-10-2002
			JP 2003520041 T	02-07-2003
			WO 0152862 A1	26-07-2001

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/D/8/02901

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/7088 A61K31/711 A61K31/192 A61K31/4035 A61P29/00  
A61P29/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	VAN SORGE A A ET AL: "Specificity of Flurbiprofen and Enantiomers for Inhibition of Prostaglandin Synthesis in Bovine Iris/Ciliary Body - Relationship between inhibition of thromboxane production and the plasma unbound concentration of S(+)-ibuprofen" PROSTAGLANDINS AND OTHER LIPID MEDIATORS, BUTTERWORTH, STONEHAM, MA, US, Bd. 55, Nr. 2-3, 1. Februar 1998 (1998-02-01), Seiten 169-177, XP004119455 ISSN: 0090-6980 Seite 171, Absatz 4 Abbildung 1 --- -/--	1,6-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sindel, U

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/D/8/02901

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEZEICHNETE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 613 505 A (HASHIMOTO YOSHINOBU ET AL) 23. September 1986 (1986-09-23) Beispiel 8 Ansprüche 1,9 ---	1-3
X	DE 199 12 436 A (MERCKLE GMBH) 21. September 2000 (2000-09-21) Ansprüche 4,5 ---	1,6
X	WO 02 061037 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE ; DRAGHIA-AKLI RUXANDRA (US); SCHWARTZ ROBE) 8. August 2002 (2002-08-08) Absatz '0189! ---	10
A	WO 00 76554 A (MANOHARAN MUTHIAH ; ISIS PHARMACEUTICALS INC (US)) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) Ansprüche 1,6,13 Seite 17, Zeile 11 ---	10
A	WO 01 88159 A (EURO CELTIQUE SA ; BURCH RONALD MARTIN (US); KALADAS PAUL (US); SOL) 22. November 2001 (2001-11-22) Seite 35, Zeile 1 - Zeile 4 ---	10
A	US 6 323 029 B1 (BUTLER MADELINE M ET AL) 27. November 2001 (2001-11-27) Spalte 22, Zeile 38 - Zeile 51 -----	10

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Kennzeichen

PCT/EP 03/02901

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4613505	A	23-09-1986	JP 1750596 C	08-04-1993
			JP 4037801 B	22-06-1992
			JP 60001122 A	07-01-1985
			DE 3475165 D1	22-12-1988
			EP 0129435 A2	27-12-1984
DE 19912436	A	21-09-2000	DE 19912436 A1	21-09-2000
			AU 4106000 A	09-10-2000
			WO 0056325 A2	28-09-2000
WO 02061037	A	08-08-2002	CA 2430921 A1	08-08-2002
			EP 1364004 A2	26-11-2003
			WO 02061037 A2	08-08-2002
			US 2003074679 A1	17-04-2003
WO 0076554	A	21-12-2000	US 6656730 B1	02-12-2003
			AU 763518 B2	24-07-2003
			AU 5333900 A	02-01-2001
			CA 2378745 A1	21-12-2000
			EP 1185305 A1	13-03-2002
			JP 2003501487 T	14-01-2003
			WO 0076554 A1	21-12-2000
WO 0188159	A	22-11-2001	AU 6162801 A	26-11-2001
			WO 0188159 A2	22-11-2001
US 6323029	B1	27-11-2001	AU 2941501 A	31-07-2001
			CA 2396697 A1	26-07-2001
			EP 1248633 A1	16-10-2002
			JP 2003520041 T	02-07-2003
			WO 0152862 A1	26-07-2001